

⑯日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭52—97978

⑮Int. Cl ² C 07 D 401/04 //	識別記号 A 61 K 31/445 (C 07 D 401/04 C 07 D 211/58 C 07 D 235/26)	⑯日本分類 16 E 431.1 30 G 133.311 30 H 111 30 H 111.5 30 H 123.5 30 H 321.31 30 H 321.5	庁内整理番号 7169—44 6617—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44	⑭公開 昭和52年(1977)8月17日 発明の数 1 審査請求 未請求 (全 7 頁)
---	---	--	---	---

⑯脂環式誘導体の製造法

⑰特 願 昭51—64749
⑰出 願 昭51(1976)1月5日
特 願 昭51—1030の分割
⑰發明者 津田宣直
福岡県築上郡吉富町大字広津13
36
同 有田雅文
中津市中央町2丁目5の20

⑰發明者 浜崎俊男
中津市宮夫深町172の19
津曲立身
中津市大字万田566番地の7
権丈武徳
福岡県築上郡吉富町大字広津13
36
⑰出願人 吉富製薬株式会社
大阪市東区平野町3丁目35番地
⑰代理 人 弁理士 高宮城勝

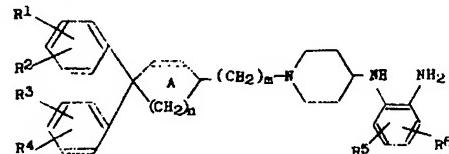
明細書

1. 発明の名称

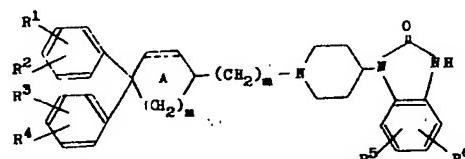
脂環式誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

1. 一般式



で表わされる化合物を副反応に付することを特徴とする、一般式

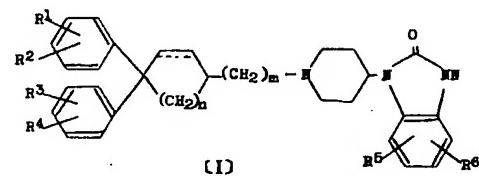


で表わされる脂環式誘導体またはその塗の製造法。

[上記式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵ および R⁶ は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。環 A の点線はこの部分が二重結合を形成してもよいことを示す。□は1, 2を、■は0, 1を示す。]

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式 [I]



[式中、R¹, R², R³, R⁴, R⁵ および R⁶ は同一または異なつて、水素、ハロゲン、トリフルオロメチルまたは低級アルキルを示す。環 A の点線はこの部分が二重結合を形成してもよいことを示す。□は1, 2を、■は0, 1を示す。 (好ま)

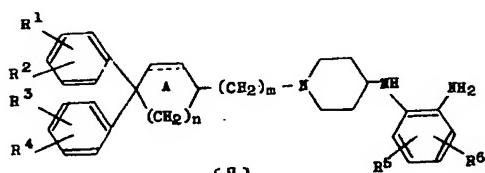
BEST AVAILABLE COPY

しくは、 α が1の場合、 β は0, 1であり、 α が2の場合、 β は0である。)]

で表わされる脂環式誘導体および医薬的に許容するそれらの塩の製造法に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮座作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式〔I〕で表わされる新規化合物は、

一般式〔II〕



[式中のR¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, m, 罫A
の点線は前記のものと同義である。]

で表わされる化合物を閉環させることにより製造

することが出来る。

環化反応は、環化試剤として、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアン酸アルカリ金属(シアン酸カリウム、シアン酸ナトリウムなど)、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど)、クロル炭酸アルキル(クロル炭酸エチルなど)などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。

ホスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃～100℃程度で充分反応は進行する。

BEST AVAILABLE COPY

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、市販、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒(たとえば水-メタノール)などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80～150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロル炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100～250℃が適当である。

反応時間は、環化試剤により異なるが、一般に1～48時間が適当である。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において塩Aがシクロヘキセン塩、シクロペンタニン塩、あるいはシクロペンタニン塩の場合に、不齊炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分割することが出来る。

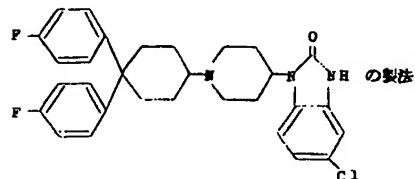
上記方法で、残存された一般式〔I〕の塩基は、医薬的に許容されるうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハログン化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、プロピオン酸、シユク酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、スマール酸、西石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ペラトルエンスルホン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエ

ナル硫酸、メトルマイオダイド、エチルプロマイドなどが挙げられる。

-以下余白-

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体的に説明する。

実施例1.



4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサン 6.7 g、炭酸 6.4 g の混合物を 180 °C にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝乾燥する。塩漬を留去し、得られたオイルを、脱溶媒クロロホルム次いでクロロホルム:メタノール = 20:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行うと、粗生成物を結晶で得る。これをクロロホ

ルム:メタノール = 1:1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 279 ~ 284 °C の 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサンが白色結晶として得られる。これを常法により重鉛塩とし、含水メタノールにて再結晶すれば、融点 310 °C 以上(分解)の無鉛塩を白色結晶として得る。

尚、原料として使用した 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(4-アミノビペリジノ)シクロヘキサン(2 倍量)・1 水和物の融点 275 ~ 279 °C] 9 g、2,5-ジクロル-1-ニトロベンゼン 4.7 g、

炭酸カリウム 3.3 g、ヨウ化カリウム 4 g、シクロヘキサン 80 mL の混合物を攪拌下 24 時間還流する。冷後、これに水を多量加えしばらく攪拌する。析出する赤褐色結晶を戻りし、水洗する。これをクロロホルムにて溶解させ、水洗し、芒硝乾燥する。塩漬を留去し、アセトンを加え、放置すると結晶析出する。これをエタノールより再結晶すれば、融点 210 ~ 211 °C の 4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサンが黄色結晶として得られる。常法どおり重鉛塩とし、メタノール:エタノール = 1:1 の混合溶媒から再結晶すれば、融点 284 °C のモノ塩無鉛塩が黄色結晶として得られる。

次いで、4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)シクロヘキサン

BEST AVAILABLE COPY

ノ) ピペリジノ]シクロヘキサン & 5 g、鉄粉

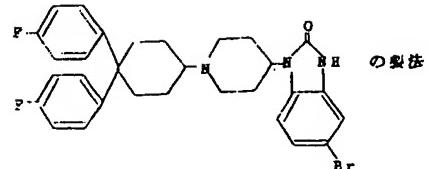
1.0 g、水 1.5 ml、イソプロパノール 1.5 ml の混合物を水浴上、攪拌還流下、濃塩酸 8 ml を徐々に滴加する。全量当加後、3 時間攪拌還流する。冷後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく攪拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥し、溶媒を去る。残オイルにイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶媒を加え、所歛し、へきをとすると、融点 132~133℃での 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、塩酸塩とし、含水エタノールから再結晶すれば、融点 278~281℃の 2 塩酸塩が薄橙色結晶として得られる。

3.0 l 以上(分解)の 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ブロモ-2-オキソペンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール:メタノール=1:1 から再結晶すれば、融点 277~283℃の塩基が得られる。

尚、原料として使用した 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして同型する。

4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノピペリジノ)シクロヘキサン(2 塩酸・1 水和物の融点 275~279℃) 7.4 g、2, 5-ジブロモニトロベンゼン 5.6 g、炭酸カリウム 2.8 g、ヨウ化カリウム 0.1 g、シクロヘ

実施例 2



4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 6.1 g、ウレタン 1.6 g の混合物を 185℃にて 5 時間加熱攪拌する。冷後、水、クロロホルムを加えしばらく攪拌する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を除去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール=2.0:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により精粋率とし、次いでこれを活性炭処理後、9.0% 含水メタノールから再結晶すれば、融点

キサノール 7.0 ml の混合物を攪拌下、48 時間還流する。冷後、これに水、クロロホルムを加え、しばらく攪拌させる。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥させる。溶媒を去り、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:メタノール=2.0:1 にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、融点 205~208℃の 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが橙黄色結晶として得られる。

次いで、4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン 6.6 g、鉄粉 6 g、水 8 ml、イソプロパノール 8 ml の混合物を水

BEST AVAILABLE COPY

特開昭52-97978(5)

浴上、搅拌還流させ、これに漫塩酸-7%を徐々に
滴加する。全量滴加後、2時間搅拌還流する。冷
却後、水を加え炭酸カリウムにてアルカリ化する。
クロロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて
除去する。クロロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、
溶媒留去する。得られたオイルにアルコール塩酸
を加え、溶媒留去する。エーテルとメタノールの
混合溶媒から結晶化させ、同じ溶媒にて再結晶す
れば、融点263℃の4,4-ビス(4-フルオロエニル)
-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ビペリジノ]シクロヘキサン・2
塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様にして、たとえば次の化合
物を製造することができる。

(1) 4,4-ジフェニル-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]

の融点268~272℃

(6) 4,4-ビス(4-クロロエニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、融点256~
261℃

(7) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペ
リジノ]-2-シクロヘキセン、融点218~
220℃

(8) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融
点151~153℃

(9) 4,4-ビス(4-フルオロエニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ
ダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサ

ン、融点289~293℃

(2) 4,4-ビス(4-フルオロエニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘキサン、融点235
~237℃

(3) 4,4-ビス(4-フルオロエニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸
塩の融点265~267℃

(4) 4,4-ビス(4-フルオロエニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ
ゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点217~219℃

(5) 4,4-ビス(4-クロロエニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩

の融点256~259℃

(6) 4,4-ビス(3,4-ジフルオロエニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベン
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘ
キサン、融点265~269℃

(7) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロエニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-
シクロヘキセン、塩酸塩の融点222~226℃

(8) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロエニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベン
ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シ
クロヘキサン、融点254~257℃、塩酸塩の融点
300℃以上(分解)

(9) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロエニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン

特開昭52-97978 6)

ズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロ

水和物の融点257~259℃

ヘキサン、融点252~257℃

IR 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

44 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

-[4-(5,6-ジクロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロベンタン、

イミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]シクロヘ

キサン、融点275~280℃、塩酸塩・1水和

物の融点315~319℃(分解)

IR 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

IR 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル

-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-

)-1-(5-クロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シ

クロヘキサン、融点124~126℃(粉末晶)、

~145℃

塩酸塩の融点251~253℃

IR 3,3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ビペリジノメチル]シクロベ

ンタン、融点203~206℃

IR 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-

2-シクロヘキサン、

IR 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-シ

クロヘキサン、融点140~144℃、塩酸塩・1/2

2-シクロヘキサン、

IR 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ビペリジノ]-2-

シクロヘキサン、

手 続 拙 正 書

6. 拙正の内容

昭和 52 年 1 月 21 日

明細書第 21 頁 5 行の「……ヘキサン、」

特許庁 長官 片山石郎殿

の次に「触点 253~256℃、塩酸塩の触点

1. 事件の表示

昭和 51 年特許願第 64749 号

306~309℃(分解)」を挿入する。

以 上

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

3. 拙正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

名 称 吉富製薬株式会社

(6 7 2) 代表者 田坂 元祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士 高宮城 勝

5. 拙正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

BEST AVAILABLE COPY

手 続 拙 正 書

6. 拙正の内容

昭和 52 年 3 月 18 日

(1)明細書第 21 頁 8 行の「……ヘキサン、」

特許庁 長官 片山石郎殿

の次に「1水和物の触点 267~269℃、塩酸

1. 事件の表示

昭和 51 年特許願第 64749 号

塩の触点 317℃以上(分解)」を挿入する。

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

(2)同書同頁 15 行の「ヘキサン、」の次に「3/2

3. 拙正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

名 称 吉富製薬株式会社

(6 7 2) 代表者 田坂 元祐

以 上

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

吉富製薬株式会社内

氏 名 弁理士 高宮城 勝

水和物の触点 255~257℃、塩酸塩の触点

312℃以上(分解)」を挿入する。

5. 拙正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄